

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Georges BEGLERYS

Né le 26 Juin 1887 à Thérapia (Turquie)

Considérations Générales

sur

l'Infection Amarile

Président de Thèse : L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Georges BEGLERYS

Né le 26 Juin 1887 à Thérapia (Turquie)

Considérations Générales

sur

l'Infection Amarile

Président de Thèse : L. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER
Hygiène et clinique de la première enfance	RATHERY.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
	JENCRMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho- pédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	LAUBRY.
Clinique cardiologique	CLOVIS VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-Sociale	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. -- AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
Pathologie chirurgicale.. AMELINE.	Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
Pathologie médicale BARIETY.	Hygiène JOANNON.
Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.	Obstétrique LACOMME.
Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.	Obstétrique LANTUEJOU.
Pathologie..... BESANCON JUSTIN.	Pathologie médicale..... LAROCHE G.
Actériologie..... BONNET.	Parasitologie LAVIER.
Chimie BOULANGER.	Pathologie médicale LELONG.
Pathologie médicale..... BOULIN.	Pathologie expérimentale LEMAIRE.
Pathologie médicale BROUET.	Pathologie chirurgicale.. LEVEUR.
Pathologie BULLIARD.	Pharmacologie Mlle J. LEVY.
Pathologie médicale..... CACHERA.	Pathologie chirurgicale .. MÉNÉGAUX.
Anatomie CORDIER.	Pathologie médicale..... MOLLARET.
Pathologie médicale COSTE.	Pathologie médicale..... MOREAU.
Pathologie COUVELAIRE.	Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
Physique DOGNON.	Pathologie médicale..... MOUQUIN.
Pathologie FEY.	Pathologie chirurgicale.. PETIT UT.
Pathologie chirurgicale.. FUNCK.	Médecine légale..... PIÉDELÈVRE.
Parasitologie GALLIARD.	Obstétrique PORTES.
Actériologie GASTINEL.	Ophtalmologie RENARD.
Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.	Physiologie RICHET.
Physiologie GAYET.	Pathologie chirurgicale.. SÉNEQUE.
Pathologie médicale..... DE GENNES.	Pathologie médicale..... TURPIN.
Pathologie GIROUD.	Obstétrique VIGNES.
Pathologie médicale..... HAGUENAU.	Pathologie chirurgicale.. WILMOT.
Rhino-laryngologie .. HALPHEN.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.
Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.	Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
Pharmacologie BUSQUET.	Obstétrique LE LORIER.
Physiologie CHAILLEY-BERT.	Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
Obstétrique GUÉNIOT.	Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
Pathologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.	Obstétrique VAUDESCAL.

A TITRE PERMANENT

ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VALLERY-
RADOT.
SEZARY.

Clinique
médica

BASSET.
BROCC,
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique
chirurgicale

ECALLE
METZGER.

Clinique obstétricale.

Education physique.....
Radiologie clinique.....
Stomatologie.....
Puériculture.....

CHAILLEY-BERT, agrégé.
LEDoux-LEBARD.
RUPPE.
WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES CHERS PARENTS
ET DE MES CHERS MAITRES

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Médecine Coloniale
Conseiller technique du Ministère de la Santé Publique
Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES HEUYER

Médecin des Hôpitaux
Médecin chef à la Préfecture de police
Officier de la Légion d'Honneur

*Qu'ils veuillent bien trouver
ici l'expression de notre pro-
fonde gratitude et de notre
fidèle dévouement.*

AVANT-PROPOS

En témoignage de notre respect, nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à Monsieur le professeur Tanon, pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette Thèse. A son distingué Collaborateur à la Faculté de Médecine de Paris, Monsieur le Docteur H. Cambessédès, nous sommes heureux de présenter en cette occasion notre indéfectible attachement, car nous lui sommes redevable, non seulement de nous avoir inspiré notre présent sujet et encouragé dans son exécution, mais aussi d'avoir pris contact avec Monsieur le Docteur G.-J. Stéfanopoulo.

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris, Monsieur G.-J. Stéfanopoulo nous a autorisé à faire notre profit de ses nombreux travaux. Nous l'en remercions ici tout particulièrement.

Juin 1940.

CHAPITRE I

La Fièvre Jaune fut pendant longtemps, dans les annales de l'Hygiène, un sujet d'étude à controverses multiples. Il est donc nécessaire d'établir une mise au point sur les considérations générales de la maladie.

Trois questions principales feront l'objet de notre étude :

- 1° *La répartition géographique du redoutable fléau, et l'importance de ses formes cliniques ;*
- 2° *Les propriétés pathogènes du Virus amaril dans ses rapports avec l'expérimentation ;*
- 3° *L'immunité conférée par le facteur infectieux.*

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE LA FIEVRE JAUNE ET IMPORTANCE DE LA DÉMARCATIION DE SES FORMES CLINIQUES

A. — REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA FIEVRE JAUNE

La Fièvre Jaune s'observe non seulement sur les littoraux ou dans les parages des ports maritimes,

à l'embouchure des fleuves et des rivières, mais encore en terre ferme, dans la jungle et les régions sylvestres. Cette dernière constatation, de date récente, est due aux recherches conjuguées des Membres de la Fondation Rockefeller et du Service de Santé du Gouvernement Brésilien (1). D'après les notions classiques, elle existe à l'état endémique (2) au Sénégal, au Congo, au Brésil, aux Antilles et dans le golfe du Mexique où elle a été signalée pour la première fois (3). C'est de ces régions que la F. J. s'est ultérieurement étendue à d'autres territoires non exotiques. Citons particulièrement les épidémies qui ont surgi à des intervalles plus ou moins éloignés, et par ordre chronologique :

A Cadix : en 1701, 1730, 1739.

A Livourne : en 1804.

A Barcelone : en 1822, 1824.

A Lisbonne : en 1850, 1860.

A Londres : en 1850, 1865.

A Southampton : en 1852,

sans omettre celles qui sévirent notamment en France :

(1) Voir C. R. du III^e Congrès de Médecine Tropicale, Amsterdam, 1938 ; par M. le Dr. G.-J. STEFANOPOULO, Chef de Labor. à l'Institut Pasteur de Paris.

(2) On connaît encore de nos jours 2 foyers endémiques : le foyer primordial dit américain — le principal — et le foyer africain, plutôt secondaire.

(3) La connaissance de la F. J. remonte à la découverte du Nouveau-Monde (1492), puisque de nombreux compagnons de Christophe Colomb en furent atteints. Le mal sévissait alors chez les Indiens du golfe du Mexique et des Hes de la mer des Caraïbes.

A Marseille, à Bordeaux, à Rochefort, à Saint-Nazaire (4).

Nous ajouterons que l'*Aedes Aegypti* et autres insectes présumés vecteurs de la F. J. ont été également rencontrés en Indochine, afin de nous convaincre qu'avec la rapidité croissante des communications, tous les risques de propagation restent aujourd'hui possibles, même en dehors des zones réputées dangereuses.

B. — IMPORTANCE DE LA DEMARCATION DES FORMES CLINIQUES DE LA F. J.

a) LA PÉRIODE ENVAHISSANTE.

Devant la pléthore des cas de formes *frustes*, sporadiques ou ambulatoires, la clinique paraît avoir, *précocement*, la priorité sur toutes les données de nos recherches de laboratoire (5). Nous rappelons qu'en période de début de ces formes à modalité larvée, l'imprévisible est susceptible de dépasser nos efforts. De savants spécialistes nient d'ailleurs à certaines de ces expressions cliniques jusqu'à l'existence de toute symptomatologie.

(4) Dans cette dernière ville, trois constatations successives furent établies, échelonnées sur une période de 51 ans : en 1861, 1908 et 1912.

(5) Nous ne faisons, ici, aucune allusion au dépistage systématique de l'albuminurie relevant de la pratique courante et constatable à partir de la 24^e heure, à la baisse de l'alexine du sérum, à la diminution de la coagulabilité sanguine, à la peptonurie, ou à l'enchaînement inaccoutumé des éléments fonctionnels et physiques typiques, c'est-à-dire aux modes cataclysmiques non trompeurs de la maladie, sur laquelle nous n'avons pas à nous étendre.

« Aujourd'hui — dit Mathis — la F. J. dans ses « manifestations les plus fréquentes, est parfois si « atténuée qu'elle ne se révèle cliniquement par aucun symptôme et réalise le type le plus parfait de « l'infection inapparente ».

Il est évident que l'importance de ces formes frustes est plutôt difficile à juger, d'autant plus qu'on ne peut pronostiquer les cas susceptibles de s'aggraver. D'aucuns ont même prétendu que le typhus amaril avait disparu de certaines localités dites muettes ou silencieuses, bien qu'il eût mieux valu considérer celles-ci comme contaminées.

En vérité, en l'absence de tout test biologique en période de *début* de la maladie — d'une durée éphémère de 60 à 70 heures environ — un défaut de barrage serait susceptible d'occasionner des désastres. Ainsi le danger de l'extension et de l'agressivité du fléau ne réside pas nécessairement dans la démarcation de telle ou telle forme — fut-elle atténuée ou même abortive — mais à la présence dans le voisinage d'*insectes vecteurs* de la maladie. Si, jusqu'au XX^e siècle, la F. J. n'a guère été reconnue que par ses formes meurtrières dont les symptômes traduisent le méningo-neurotropisme du virus et ensuite l'atteinte hépato-rénale du sujet infecté (6) il n'en est pas moins évident que ses formes cliniques sont extrêmement variées, allant de la forme silencieuse sans apparence de gravité à la forme mortelle.

(6) Presque toujours après une courte période de rémission.

b) LA PÉRIODE D'ÉTAT.

A l'encontre de la période envahissante où les difficultés du diagnostic sont si ingrates, la démonstration faite de la sensibilité du *Macacus rhesus* au virus amaril (7) et celle qui a été obtenue par la suite sur la sensibilité du tissu cérébral de la souris par Max Theiller (1930) ont permis l'adaptation d'une expertise biologique, et partant d'un critère, à la clinique, dans la période d'état des jaunes. (8). D'ailleurs ces deux données expérimentales d'une telle envergure trouvèrent aussi leur écho dans la nature de l'agent infectant lui-même : la preuve de l'unicité du virus sur les continents, les cultures sériées de ses souches en tissus, son transfert, bref toutes notions que nous aurons par la suite l'occasion de développer en leur place.

Mais à partir de cette ère nouvelle, la sagacité des chercheurs n'était plus vouée aux erreurs et à l'inactivité d'autrefois, puisque *le test de séroprotection*, mis à la portée des Commissions compétentes, allait permettre de délimiter les formes cliniques *atypiques* — frustes évidemment mais fréquentes — et, par voie

(7) Grâce à la découverte fondamentale d'A. STOKES, BAUER et HUDSON (1927). Des trois illustres savants, Adrian STOKES succomba au cours même des expériences.

(8) L'inoculation aux animaux de sérum frais de malade, prélevé pendant les 3 premiers jours de l'infection (le virus n'existant plus dès le 4^e jour dans le sang de la périphérie), ne reproduit celle-ci que tardivement, dans un délai de 12 jours environ. Le virus devient infectant chez le « *stegomya* » dans un délai identique.

de conséquence rétrospective, l'établissement de la carte des zones d'endémicité, c'est-à-dire de la répartition du péril (9). Du coup, l'état passé pour réfractaire des races autochtones et des enfants en bas âge s'avérait dénué de fondement.

Ces constatations devaient finalement aboutir à une meilleure compréhension de la portée de la *prophylaxie vaccinale* qui a, de nos jours, acquis droit de cité dans le domaine immunologique des nations.

Il n'est pas sans intérêt de noter que les *résultats pratiques* conférés par les Administrations Sanitaires des pays qui ont été pénétrés de l'idée de lutte individuelle vont sans cesse grandissant au profit du progrès et de l'avancement des Sciences.

(9) En principe, c'est la *positivité* de ce test qui la détermine ; sa *négativation* servant au contraire de contrôle pour les vaccinés. En réalité, cette recherche immunologique (des anticorps spécifiques) doit être pratiquée avant et après toute vaccination.

CHAPITRE II

CARACTÈRES BIOLOGIQUES ET PHYSICO-CHIMIQUES DU VIRUS AMARIL

A. — CARACTERES BIOLOGIQUES DE LA FIEVRE JAUNE

a) LES SOURCES ET LES SOUCHES DU VIRUS AMARIL.

C'est à l'épidémie africaine de 1927-1928 que nous devons le règlement définitif de la thèse spirochétiennne de Noguchi. Cette erreur marque, il faut bien l'avouer, une sorte de période étale d'une durée de dix années révolues entre ceux qui, avant lui, avaient entrevu et même affirmé le rôle *d'un ultra-virus* dans la transmission du typhus amaril, et ceux qui, après lui, réussirent à renouer le fil de la vérité à leur découverte.

Ainsi la notion du rôle de l'ultragerme, redevable déjà aux travaux et aux expérimentations de Reed, Carrol, Agramonte et Lazear (1899) fut éclipsée en 1918 jusqu'à l'épidémie africaine précitée, époque à

laquelle elle reçut enfin sa consécration grâce aux illustres savants américains Stokes, Bauer et Hudson.

Envoyés en mission, en effet, par l'Institut Rockefeller, ces derniers réussirent à inoculer le virus, par infection péritonéale, à deux *Macacus sinicus* d'abord, au *Macacus rhésus* ensuite, celui-ci considéré seul depuis comme un animal de choix sensible par excellence.

Mais en tant que germe ultrafiltrable et pour satisfaire à la détermination microbiologique des inframicrobes, l'ultra-virus amaril n'a pu être vu jusqu'à présent, ni dans l'organisme et le sang des animaux expérimentalement infectés, ni dans le sang humain, ni enfin dans le corps des insectes transmetteurs.

Notre attention ne pourra donc être fixée, cela va de soi, sur les hypothèses concernant le mécanisme pathogénique des germes invisibles, c'est-à-dire sur la question si diversement interprétée des *gènes et des paragènes*.

Ceci dit, d'intéressants renseignements nous seront fournis par la *source du virus amaril* dans la nature, et l'isolement de ses *souches*.

Dans l'état actuel de nos connaissances on peut encore admettre que la source ou plutôt le réservoir habituel de cet infragerme est l'homme exclusivement.

Le moustique vient alors l'y puiser pour le retransmettre à un autre individu indemne d'infection, et c'est ainsi que la propagation du fléau se trouve amorcée.

Or, les souches du virus qui nous occupe sont actuellement très nombreuses. La première en date est précisément celle qui a été isolée par les Membres de la Mission Rockefeller ci-dessus mentionnée (Stokes, Bauer et Hudson), par injection au *Macacus rhésus*, du sang d'un noir dénommé Asibi (souche ASIBI), à Lagos (Nigéria). Il en existe une autre, la souche dite *française*, isolée presque à la même époque par les soins de Sellards, C. Mathis et Laigret, mais on en connaît aujourd'hui une trentaine, de provenances géographiques très diverses, et des souches de virus de culture (*cultures in vitro*) sur lesquelles nous insisterons davantage dans le paragraphe qui s'y rapporte.

b) LA PATHOGÉNIE EXPÉRIMENTALE DU VIRUS AMARIL.

À la lumière des faits que nous venons d'exposer, les *affinités biologiques* du virus amaril, — spécifiques en somme — revêtent une importance particulière. Elles sont au nombre de trois, savoir :

- 1) — L'affinité viscérotrope ou viscérotropisme ;
- 2) — L'affinité neurotrope ou neurotropisme ;
- 3) — et enfin l'affinité pantrope.

Les deux premières sont déterminées expérimentalement, grâce aux modifications ou plutôt à *l'état instable* du virus amaril humain, par son passage :

- 1) sur le *Macacus rhesus* (singe asiatique) ;
- 2) ou sur la souris blanche ;
- 3) ou encore dans les tissus embryonnaires.

Mais le pantropisme, lui, caractérise le comportement de l'inframicrobe d'une manière toute spéciale chez l'homme malade. Le virus est alors pourvu de *fixité* et est considéré comme produisant des *lésions pantropes*.

Conçu de cette manière un tel débat demande pourtant à être davantage développé. Nous procéderons en conséquence à la relation strictement objective des « *phénomènes sélectifs* » de l'inframicrobe amaril, tous phénomènes que l'on constate à la suite d'*inoculations* chez les animaux sensibles.

Les quatre *éventualités électives expérimentales* que nous connaissons, les voici :

Première éventualité :

Inoculation du virus humain dit pantrope au *Macacus rhesus*, par voie cutanée ou péritonéale.

Il se produira une action élective ou sélective sur les viscères de l'animal en question : le virus y subit une ADAPTATION DITE VISCÉROTROPE, c'est-à-dire qu'il se montre pourvu de viscérotropisme à son égard. (Conséquence de la découverte de Stokes, Bauer et Hudson).

Deuxième éventualité :

Inoculation du virus humain dit pantrope à la souris blanche, par le cerveau.

Il se produira une action élective ou sélective sur les centres nerveux de l'animal en question : le virus y subit une ADAPTATION DITE NEUROTROPE, c'est-à-dire qu'il se montre pourvu de neurotropisme à son égard. (Découverte de Theiler, 1930).

Troisième éventualité :

Inoculation du virus non plus humain, mais viscérotrope de singe à la souris blanche, par le cerveau.

On constate que le « *neurotropisme* » devient à nouveau apparent à l'égard de cet animal. L'adaptation neurotrope reste encore possible. (Theiler, 1930).

Quatrième éventualité :

Inoculation du virus neurotrope de souris au *Macacus rhesus* par voie hépatique ou même sous-cutanée.

On constate que le « *viscérotropisme* » devient à nouveau apparent à l'égard du singe. L'adaptation viscérotrope reste encore possible.

Obtenues dans des conditions plutôt malaisées ces quatre phénomènes sélectifs sont, sans contredit, considérés comme la signature d'une véritable conquête à l'actif de la science expérimentale, puisque la *pathogénicité* du virus amaril se trouve intimement liée à la reproduction de la maladie jauneuse, chez les animaux.

Mais de telles rapides mutations à l'adaptation paraissent difficiles à interpréter, car on s'est toujours demandé si le comportement du virus amaril non véhiculé, avait chez l'homme infecté un caractère de fixité aussi nettement tranché qu'on l'avait prétendu.

Par ailleurs, la question du *complexe de Findlay* ne semble pas non plus nous avoir fourni en tous points une solution convainquante.

Dès lors, bien que *l'unicité* de l'inframicrobe sur les continents ait déjà été admise, l'accord sur le point si ténu de l'activité naturelle du virus amaril humain ne paraît encore pas avoir été réalisé.

De ce qui précède il y a donc lieu de distinguer deux états différents du virus, savoir :

1) — un *état stable*, d'abord, non modifié : celui du virus dit pantrope, constatable chez l'homme infecté ;

2) — un *état de mutabilité* de ce même ultrafiltrable expérimentalement établi (chez l'homme excepté) :

a) — du virus pantrope lui-même ;

b) — du virus viscérotrope ;

c) — du virus neurotrope.

En conclusion, *la réversibilité* — action récupérative ou polarisatrice par excellence — est pour le moins que l'on puisse dire, le phénomène biologique le plus plausible à admettre, en l'état de nos acquisitions expérimentales actuelles, chez les animaux. Par ailleurs, la question, de date récente, se référant à la culture du virus amaril sur tissus embryonnaires vivants, a remis à nouveau en discussion tout le problème de ces modalités adaptatives.

c) CULTURES DU VIRUS AMARIL SUR TISSUS VIVANTS. (Cultures dites *in vitro*).

De l'ensemble des résultats réalisés par la *culture* des ultra-virus des maladies humaines, il résulte qu'on est arrivé à émettre certaines considérations

qu'il faut savoir placer en exergue, en guise de lois. Exemple celles que le professeur C. Levaditi n'hésite pas à ériger en aphorisme, sur les cultures *in vitro* des ultragermes et des phages, que nous reproduisons in extenso :

« En l'état actuel, dit-il, de nos connaissances, et
« en dépit de nombreux et persévérants efforts accomplis par les bactériologistes les plus éminents,
« il a été impossible de cultiver les ultra-virus et les
« bactériophages en dehors des éléments vivants
« (cellule et bactéries) pour lesquels ils offrent une
« *affinité élective*. Si ces éléments sont par ailleurs
« susceptibles de survivre et de pulluler in vitro,
« la culture de l'ultra-germe accompagnera la leur ;
« sinon l'ultravirus ne se multipliera que dans l'organisme ».

Les premiers travaux de culture du virus de la Fièvre Jaune en tissus embryonnaires (tissus vivants) semblent bien avoir été menés, dès 1932, par divers Membres de la Fondation Rockefeller, et pour plus de précision nous empruntons à l'excellent travail de M. C. Mathis les techniques de préparation que voici :

1. — *Cultures d'Haagen et Theiler (1932).*

« Haagen et Theiler ont cultivé une souche de
« virus neurotrope de souris sur un milieu constitué
« par un *hachis* d'embryons de poulet de 8 à 10
« jours, mis en suspension dans un mélange de sérum normal de singe et de solution de Tyrode.

« Le milieuensemencé contenu dans les boîtes de
« Carrel était placé à l'étuve à 37°5 C. La 1^{re} culture
« fut faite avec le produit de broyage d'un cerveau
« virulent de souris, mis en suspension dans 9 fois
« son poids de solution Tyrode. La suspension fut
« centrifugée pendant 10 minutes à 3.000 tours. Le
« liquide surnageant fut ajouté à 4 fois son volume
« de milieu de culture et le mélange fut réparti dans
« des boîtes de Carrel, à raison de 2 cc. par boîte.
« Ainsi la dilution finale du cerveau de souris était
« à 1 pour 50.

« Les sous-cultures furent faites, tous les 3 ou 4
« jours, par prélèvement de 0 cc. 5 du liquide sur-
« nageant à 2 cc d'un milieu neuf. On peut estimer
« qu'à la 20^e sous-culture le virus avait été dilué 5
« millions billions (5×10^{15}) de fois et cependant
« cette sous-culture était aussi virulente que la cul-
« ture initiale ».

« Il est donc certain que le virus se multiplie dans
« ce milieu. Comme tous les ultra-virus, celui de la
« Fièvre Jaune n'est cultivable que sur cellules vi-
« vantes. Avec cette méthode décrite ci-dessus, le
« virus amaril peut être cultivé indéfiniment, mais
« comme il est extrêmement labile, il peut être dé-
« truit sous l'action de petites modifications du
« milieu ».

2. — *Expérience d'Haagen (1933).*

« Haagen (1933) a constaté qu'après cent passages
« sur cellules vivantes, le virus avait conservé toutes

« ses propriétés pathogènes, et il a fait remarquer
« que si le virus se laisse facilement neutraliser *in*
« *vitro* par l'anti-sérum correspondant, il échappe à
« celui-ci lorsqu'il est intra-cellulaire ».

3. — *Expérience de Findlay* (1936).

« Findlay (1936) a obtenu un fort degré d'atténua-
« tion du virus viscérotrope en le cultivant dans un
« tissu carcinomateux à évolution rapide.

4. — *Cultures de Lloyd, Theiler et Ricci* (1936) (*Virus amaril, variété neurotrope*).

« Lloyd, Theiler et Ricci (1936) ont également cul-
« tivé la souche neurotrope française (l'une du 305°
« passage, l'autre du 105°) sur tissus d'embryons de
« poulet haché dans la solution de Tyrode. En ce qui
« concerne le virus viscérotrope, Lloyd (1935) a con-
« staté que sa virulence s'atténuait pour le *Macacus*
« *rhesus*, à la suite d'une culture prolongée sur les
« tissus d'embryons de poulet ».

Ce qu'il importe de retenir de ces différents essais de passages sur cellules vivantes c'est que de telles variétés de culture allaient pouvoir permettre le TITRAGE DE LEUR VIRULENCE, non encore rigoureusement réalisé.

Un autre point de non moindre signification c'est que certaines de ces cultures visaient à améliorer les MODES DE PRÉPARATIONS VACCINALES jusqu'alors employées (1932).

Ainsi le titrage de la substance virulente a finalement servi à l'obtention d'antigènes spécifiques sé-

lectionnés donnant satisfaction tant aux besoins incessants de la vaccination humaine qu'aux investigations expérimentales des chercheurs sur les animaux.

Pour parfaire cette étude des cultures du virus amaril sur tissus (vivants) nous rappellerons qu'il existe aussi un VACCIN DE CULTURE, autrement dit une culture destinée à la réalisation d'un vaccin qui jouit de la plus grande faveur auprès des bactériologistes et des médecins actuellement.

5. — *Vaccin dit de culture de Lloyd, Theiler et Ricci (1936).* (Virus amaril, variété viscérotrope).

Cette technique est la suivante :

« La souche généralement employée comme vaccin
« de culture, connue sous la dénomination 17 D, pro-
« vient de la souche Asibi. Après un grand nombre
« de passages sur *singe Rhésus*, elle est adaptée en
« culture dans un milieu en tissu embryonnaire de
« souris, et additionnée de 10 % de sérum normal
« de singe, dans la solution de Tyrode. Après 18 pas-
« sages dans ce milieu, le tissu embryonnaire de
« souris est remplacé par le tissu embryonnaire de
« poulet. Ensuite, après 58 passages dans l'embryon
« entier, le repiquage (subculture) est fait dans un
« autre milieu, contenant des tissus d'embryons mais
« dont on a extrait le cerveau, et la plus grande par-
« tie de la moelle épinière. Ainsi ce virus subit en
« définitive 200 repiquages dans un milieu dépourvu,
« ou presque, comme nous venons de le dire, de tissu
« nerveux ».

B. — CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES DU VIRUS AMARIL

L'étude des propriétés pathogènes du virus amaril, pour être judicieusement appréciée dans ses rapports avec l'expérimentation, doit également englober celle des caractères physico-chimiques de ce germe.

De crainte d'alourdir l'exposé de notre thèse par des notions que l'on trouvera longuement développées dans les traités spéciaux, nous énumérerons brièvement ici les principales *considérations* qui s'y rattachent.

a) FACTEURS FAVORISANT LE DÉVELOPPEMENT DU VIRUS AMARIL. (Principes de préservation ou d'exaltation de ce virus ou caractères fondamentaux généraux de vitalité). (1)

§ 1. — *Dimensions du virus amaril ou de l'activité virulente.*

Si le virus amaril n'a pu encore être vu, il est par contre mesurable en *unités virulentes*. Le diamètre moyen en μm du virus de la Fièvre Jaune correspond à 18.

§ 2. — *Centrifugation, concentration, filtration et ultra-filtration.*

(1) Une telle classification si elle était retenue pourrait s'étendre à tous les virus, les bactéries, etc.

Si la *centrifugation* a pour but la répartition homogène des germes, c'est-à-dire leur suspension uniforme dans le liquide qui surnage, elle ne modifie en rien leur activité.

Il n'en est pas de même avec la *concentration* des dilutions virulentes, car en ce cas on constate une progression croissante de l'activité nocive, à partir d'un taux minima, à déterminer. Mais les souches ne sont pas malheureusement identiques à elles-mêmes : ainsi la richesse en germes n'est pas la même pour le sang d'un lot de singes infectés que nous pouvons avoir à examiner.

A de telles difficultés matérielles viennent s'ajouter celles concernant le moment (*facteur temps*) où l'organe a été prélevé (s'il s'agit d'un cerveau de souris p. ex.), ou bien concernant la résistance de l'animal (*facteur individuel*) etc.

Par ailleurs et jusqu'à nouvel ordre, la *filtration* d'un sérum sanguin infecté conserve encore une place prééminente parmi les caractères fondamentaux du virus qui nous occupe : elle s'effectue soit à travers la bougie Chamberland F ; soit à travers les bougies Berkefeld V, N et W ou encore à travers le disque Seitz EK (à l'amiante) ; soit enfin à travers les bougies Chamberland L₂ dont les pores sont extrêmement serrés. Des expériences analogues ont été menées avec le virus de stegomyies (après broyage) dilué dans de l'eau distillée, ou dans la solution tampon de phosphates, ou bien dans l'eau physiologique, etc.

De l'ensemble de ces nombreux essais de passages sur filtres on conclut que la dernière partie du filtrat reste toujours la plus active.

Enfin un nouveau mode de filtration, connu sous le nom d'*ultra-filtration*, permet l'évaluation des dimensions du germe (et des microgermes en général) au moyen de membranes dites gradocol ou de colodion, à diamètres différemment gradués.

§ 3. — *Purification et conservation du virus.*

La *purification* du virus est subordonnée à la filtration, mais on lui réserve le nom d'*adsorption* et la méthode adoptée pour son exécution est celle qui est couramment en usage pour la concentration des enzymes, par passage sur kaolin.

La *conservation* du virus amaril a également fait l'objet de très minutieuses recherches et son importance est très grande en raison du transfert des vaccins et des souches.

De l'ensemble des expériences établies on peut retenir qu'elle s'effectue à basse température (congélation).

Il est à noter cependant que depuis 1929 on recommande surtout : (la frigorification mise à part) *la dessiccation dans le vide* (Hindle, 1929). Le virus viscérotrope ainsi que le virus neurotrope se conservent d'ailleurs d'une manière absolument identique.

§ 4. — *Ph.*

D'après les expériences menées par Hindle et Find-

lay (1930) d'une part, et par Frobisher d'autre part (1931-1933), il semble qu'il existe une différence dans la détermination de la *zone isoélectrique* du virus viscérotrope, par rapport aux deux zones de même nom du virus neurotrope. C'est-à-dire que tandis que le point neutre du premier apparaîtrait unique, le virus neurotrope serait pourvu de deux larges zones indifférentes. Mais jusqu'à plus ample informé le virus amaril reste toujours considéré comme peu ou pas sensible à l'acidité et à l'alcanité ionique des solutions.

§ 5. — *Cultures positives.*

Ou cultures *in vitro* sur tissus vivants. Se reporter à la page 19 et suivantes.

§ 6. — *Habitat.*

Homme infecté; moustiques; (1) autres insectes non encore déterminés d'une manière indiscutable; souches (Asibi; Française, etc.).

b) FACTEURS ENTRAVANT LE DÉVELOPPEMENT DU VIRUS AMARIL. — (Principes d'amointrissement de vitalité).

§ 1. — *Influence de la pression atmosphérique et de la chaleur.*

Les animaux inoculés avec des suspensions sou-

(1) Rappelons les synonymes successifs de l'*Aedes*, d'après P. MOLLARET; *Culex fasciatus* (Fabricius 1805); *Culex calopus* (Meigen 1818); *Stegomyia fasciata* (Théobald 1901); *Stegomyia calopus*; *Aedes calopus*; *Aedes Aegypti*; *Aedes argenicus* (Poiret).

mises à des pressions élevées progressivement croissantes jusqu'à 3000 atmosphères par exemple, résistent dans des proportions analogues. Il appert donc que l'élévation de la pression atmosphérique atténue d'autant l'activité du virus. Il en est de même pour la température qui rend inactif le virus avec une élévation de 24° — 30° très rapidement. Le virus amaril soumis à une chaleur de 60 degrés est détruit en 10 minutes environ.

§ 2. — *Influence des agents chimiques.*

Nos connaissances sont encore restreintes en ce qui concerne l'influence des différents groupes chimiques sur les propriétés virulentes et antigéniques du virus amaril, car on est obligé d'expérimenter avec des substances nocives par elles-mêmes sur des organes d'animaux très fragiles. Exemple, la série des *antiseptiques* à base de phénol, ou le sublimé corrosif ou encore les colorants. Les substances colorantes paraissent, sans exception aucune, être particulièrement nocives tout aussi bien pour le cerveau de la souris, le tissu hépatique de singe, etc., que pour le virus amaril lui-même et tous les germes en général, surtout si on leur fait subir par surcroît l'action de la lumière (action photodynamique sur le bleu de méthyle, etc.).

A part l'action destructive de tous ces agents, signalons encore, à l'égard du germe amaril, celle du chlorure de sodium (eau physiologique à 9 %), celle des liquides de Ringer et de Lock, voire même celle de l'eau distillée.

On oppose pourtant à ces règles, quelques peu imprécises, certaines exceptions : l'inocuité du bleu de méthylène non irradié, de l'éosine non irradiée, et enfin de la glycérine ainsi que l'eau physiologique additionnée de sérum normal.

§ 3. — *Cultures négatives.*

Ou culture sur milieux amorphes.

§ 4. — *Sérums.*

Ce que nous voulons surtout retenir c'est l'absence de résultats fâcheux observés au point de vue viscéral chez les jaunes ainsi traités.

Le droit paraît donc légitimement acquis de tenter le traitement précoce du typhus amaril par un sérum, même d'origine animale, mais ayant réellement des propriétés actives contre le virus amaril.

Actuellement, trois méthodes SPÉCIFIQUES s'offrent aux cliniciens :

1° *Le sérum de convalescent ;*

2° *Le sang total ;*

3° *Le sérum de Pettit et Stéfanopoulo* (d'origine animale).

a) *Le sérum de convalescent.*

Immunisation passive encore appréciable après vingt-six jours, elle devait recevoir une confirmation éclatante avec la découverte de l'animal réceptif. Successivement, Stokes, Bauer et Hudson (1928), Theiler et Sellards (1928), Hudson, Bauer et Philip vérifièrent le pouvoir du sérum de convalescent et la protection du macaque inoculé.

Mais l'emploi de ce sérum se réduit encore à des essais de traitement préventif plutôt que curatif et une telle pratique se heurte à la difficulté de constituer des stocks appréciables ou à la crainte de transmettre une autre maladie, etc...

Les techniques de séro-vaccination utilisent le sérum de convalescent.

b) *Sang total.*

On présume qu'en cas de nécessité le sang total serait utile, à condition d'avoir à sa disposition un sujet ancien jauneux.

c) *Le sérum de Pettit et Stéfanopoulo*, d'origine animale.

C'est dans le but d'obtenir un sérum dont le pouvoir neutralisant fut toujours contrôlé que Pettit et Stéfanopoulo se préoccupèrent d'inoculer un certain nombre d'animaux. Le titrage est facile en utilisant les chevaux, mais cela exige un minimum de trois mois de préparation.

Par la suite on eut recours au *Macarus rhesus* puisque tous les animaux à sang chaud, inoculés, peuvent élaborer des substances protectrices. L'emploi de cette sérothérapie exige d'être faite sur une large échelle dès qu'un foyer épidémique viendra à se révéler. La sérothérapie anti-amarile nous paraît devoir être le programme rationnel de l'avenir.

Enfin, dans le courant de l'année 1929, quand les auteurs précités eurent mis au point leur sérum anti-amaril, ils prouvèrent aussi que le singe peut être vacciné avec un mélange de virus et de sérum de

singe ou de cheval immunisé, ou encore avec du sang virulent desséché.

§ 5. — *Vaccins.*

Nous ne retiendrons ici que les tentatives faites à partir du virus amaril proprement dit.

Les essais systématiques datent pratiquement de la découverte de la réceptivité du macaque (1927). Nous distinguerons d'abord deux grandes périodes : avant et après Max Theiler, et nous réserverons à une troisième période les essais de vaccination avec des cultures de tissus (Lloyd, 1935).

a) *Période avant Max Theiler (1927-1930).*

Les premiers essais furent faits avec des vaccins obtenus à partir du virus *viscérotrope* :

1). Hindle (1928).

(Vaccin formolé ou phéniqué).

2). Pettit et Stépanopoulo (1928).

Essais analogues, quelques jours après Hindle. Ils employèrent :

1). D'une part, un virus atténué (émulsion de foie virulent dans du sérum physiologique).

2). D'autre part, un ana-virus (foie virulent traité par le procédé de J. Ramon).

3). H. de Beaurepaire Aragao (1929).

Vaccin formolé et phéniqué à la fois ; 25.000 émigrants furent immunisés avec de bons résultats. Mais cet auteur adopta finalement une méthode

de séro-vaccination analogue à celle de Pettit et Stéfanopoulo.

4). Méthode de séro-vaccination de Pettit et Stéfanopoulo (1929).

Principe le plus en vue.

5). Lemos Monteiro et Davis (1929).

Vaccin chloroformé au centième.

Mais toutes ces méthodes se heurtaient aux mêmes difficultés, c'est-à-dire à la difficulté d'apprécier la virulence de ces vaccins, aux dangers des manipulations, etc...

b) *Période après Max Theiler* (1930).

Il s'agit ici de vaccins obtenus à partir du virus NEUROTROPE (ou virus MURIN),

— soit virus murin et sérum-immun (séro-vaccination) ;

— soit virus murin seul.

PREMIÈRE MODALITÉ (séro-vaccinations).

1). Sawyer, Kitchen et Lloyd (1931).

Selon la méthode de la séro-vaccination : sérum de sujets guéris de fièvre jaune ou récemment vaccinés et vaccin du cerveau de souris broyé, émulsionné et puis desséché.

2). H. de Beaurepaire Aragao.

Même méthode appliquée au Brésil.

3). G.-M. Findlay.

Créa un centre appliquant à des émigrants la même méthode à Londres (1932).

4). Procédé de séro-vaccination de Pettit et Stéfanopoulo (mai 1933).

Ces auteurs ont utilisé leur sérum anti-amaril d'origine animale (équine), le sérum de cheval pouvant remplacer le sérum humain en quantité 5 fois moindre. Ils créèrent depuis un centre de vaccination à l'Institut Pasteur, à Paris, en collaboration avec P. Mollaret.

DEUXIÈME MODALITÉ (Vaccination avec le virus murin seul).

1). Sellards, avec la collaboration de Laigret (1931).

Le sang des individus inoculés avec le virus murin seul se comporte comme le sang de ceux vaccinés par le virus, plus sérum de Sawyer, Kitchen, Lloyd.

Quelques sujets furent ainsi inoculés à Tunis et ne présentèrent que des réactions nulles ou insignifiantes. Puis Laigret constata des différences importantes de virulence d'un cerveau de souris à un autre, et perfectionna la méthode suivant le mode antirabique des virus de virulence croissante.

Des réactions fébriles plus ou moins fortes s'observent chez environ le 1/3 des vaccinés.

Mais notons une constatation singulière : la résistance remarquable des femmes à l'égard des réactions vaccinales (2 sur 600 vaccinées) (1).

(1) Les recherches du *test* de protection dans le sérum des individus vaccinés par cette méthode ont montré que le pouvoir protecteur apparaissait après la première inoculation dans les 2/3 des cas, et à condition que le sujet ait déjà présenté une réaction fébrile.

Par contre, l'emploi de la séro-vaccination fait apparaître, même en l'absence de toute réaction fébrile, les anticorps dans le sang d'une manière constante.

2). Vaccins desséchés (1935).

Après broyage avec du phosphate de soude permettant le transport à la température ordinaire.

Ch. Nicolle et Laigret ont apporté une modification technique de préparation du virus murin visant à remplacer les 3 injections de la méthode par une seule : c'est *l'enrobage*, enrobage du virus soit dans le jaune d'œuf, soit dans l'huile d'olive, ou à la fois dans le jaune d'œuf et l'huile.

TROISIÈME MODALITÉ.

Cultures *in vitro* sur tissus embryonnaires (Lloyd 1935).

Il s'agit d'une tentative différente de vaccination proposée par Lloyd à la session d'octobre 1935 de l'Office International d'Hygiène publique. Le principe réside dans la substitution au cerveau de souris, d'une culture de tissu embryonnaire de souris haché : une telle culture de virulence titrée (par passages successifs) peut aussi servir d'antigène chez le singe et chez l'homme. Le bénéfice fondamental de l'emploi des cultures de tissus réside dans la facilité à se mettre à l'abri de toute contamination, c'est-à-dire des accidents relevant d'une infection nerveuse spontanée de la souris adulte.

Cette méthode est largement employée dans le Laboratoire du professeur Pétit, en collaboration avec Stéfanopoulos. G.-M. Findlay l'a déjà mise en œuvre à Londres.

Les sujets sont immunisés au moyen de ce virus et d'une quantité connue d'immun-sérum humain titré, toujours suivant la méthode de Sawyer, Kitchen et Lloyd.

CHAPITRE III

L'IMMUNITÉ

Principes généraux sur l'immunité. — Conséquences pratiques sur l'immunité conférée par le virus amaril. — Armement prophylactique ou données requises pour la recherche de l'immunité vaccinale.

A. — PRINCIPES GENERAUX SUR L'IMMUNITÉ

Nous passerons d'abord en revue les données essentielles concernant les *principes généraux* de l'immunité, afin de faire état de l'importance qui leur revient.

a) Principes fondamentaux.

L'immunité naturelle est un phénomène de Biologie générale qui intéresse aussi bien les plantes que les animaux. Il n'y a, pour ainsi dire, pas de barrière bien tranchée entre la pathologie végétale et celle des espèces animales, l'une et l'autre s'éclairant mutuellement. Les seules différences notables existant entre elles tiennent autant aux caractères de leur organi-

sation tissulaire propre, qu'aux variétés de leurs divers hôtes (virus, microbes, parasites).

On tend aujourd'hui à admettre que *l'immunité naturelle* est dépendante du métabolisme cellulaire d'un organisme vivant, état normal (hygide) observable à la limite du champ des influences de la vie. Ainsi, nous ne pouvons évaluer la valeur de la lutte individuelle des espèces — indépendamment du règne auquel on s'adresse — contre l'infection, sans prendre en considération les conséquences de la manière d'être des cellules en général, conditionnée dans une large mesure par les facteurs extrinsèques et intrinsèques habituels de la vie : influence des saisons, du climat, et *autres notions physico-chimiques du milieu ambiant*, d'une part ; influence de d'hérédité, de l'âge, de la croissance et autres *modalités physico-chimiques évoluées*, d'autre part.

b) Pathologie comparée.

On dit en botanique que la résistance de la cuticule est un facteur fondamental de l'immunité chez les plantes. Il s'agit là d'un état protecteur ou de *résistance*, car les végétaux, dépourvus de réactions générales, mettent en action leurs moyens au service d'un point attaqué quelconque et limitent ainsi l'invasion par la mobilisation des éléments cellulaires in situ, tels que des cloisonnements, le plus souvent désordonnés.

La formation d'une marge de liège par densification (*sclérose*) circonscrivant sur des feuilles cer-

taines taches de champignon, ou encore la sécrétion exsudative de résines (*exsudation*) ont tour à tour été comparées soit à des variétés de nodules, c'est-à-dire à des lésions élémentaires enkystant un produit pathologique nocif, soit à des modalités simplement inflammatoires.

De ce qui précède, on peut déduire qu'il est aisé d'invoquer la *résistance à point de départ local* (point phylactique) chez l'organisme animal, pour offrir à l'immunité une analogie, concernant les cas si fréquents des altérations d'une *porte d'entrée* inapparente. Ainsi, l'immunité de l'organisme humain, des animaux et des plantes, triomphant d'une infection, traduit dans la majorité des cas des réactions salutaires, placées sous la dépendance d'un point d'effraction visible ou invisible, autrement dit connu ou bien inconnu.

On dit par ailleurs que les qualités *de résistance* de la cuticule chez les végétaux sont subordonnées à l'humidité et à la température. Il est certain que la résistance générale d'un organisme vivant représente la somme des résistances locales. Aussi, la résistance générale conférée par l'hydraulique circulaire, joue-t-elle, au cas où une lésion vient à se produire sur un point ou une étendue d'organe par ces deux *facteurs* en question.

Dans un autre groupe de faits, les plantes sont pourvues de phénomènes diastasiques importants. Ceci est évocateur lorsqu'on pense que les sécrétions fermentaires du polynucléaire vivant, au sein d'une

zone inflammatoire, comprennent des diastases de tout ordre.

c) Immunologie proprement dite.

a) Epreuves biologiques ou micro-chimiques.

§ 1. — Vaccination et sérothérapie (ou réactions salutaires provoquées).

La recherche de toutes nos mesures préventives et curatives à l'égard d'une infection humaine ou animale traduit la recherche d'une réaction salutaire, provoquée.

L'image de la nature étant particulièrement difficile à saisir, sinon subtile, dans l'appréciation de ses caractères, il nous a fallu attendre l'ère pastorienne pour certifier, avec quelques chances d'approximation, que le principe de LA VACCINATION (*immunité active*) pouvait être fondé sur celui de l'immunité naturelle. Pourtant, malgré de nombreuses entreprises dans ce but, il restait à prouver en quoi consiste le phénomène de l'immunité même acquis secondairement.

Effectivement un tel état, qualifié aujourd'hui de biologique, comporte ce que nous appelons, dans un langage imagé, la production d'Anticorps spécifiques sous des dénominations très diverses et qui sont à la base de l'immunologie. Mais, dès l'instant où notre tâche était devenue plus facile pour recueillir une quantité suffisante de telles substances (immunisantes), il nous a été possible de réaliser aussi leur transfert, grâce à la SÉROTHÉRAPIE (immunité passive).

§ 2. — *Anticorps ; antigènes ; alexine.*

Ainsi, certains sujets considérés comme normaux, c'est-à-dire prémunis contre une infection par simple influence maternelle, ou par maladie similaire antérieure, présentent dans leur SÉRUM des propriétés connues sous le nom d'ANTICORPS, sous la forme d'expressions chimiques, isolables. Ces anticorps sont dits spécifiques, par opposition à l'ALEXINE qui ne l'est pas.

Bien que nous ne connaissons pas le comportement exact des constituants protéiques du sérum entre eux, étant donné qu'il s'agit là d'une véritable gamme de constituants, il n'en est pas moins vrai que les différentes réactions, dites de défense, nous permettent d'attester, sous une forme tangible, que nous nous trouvons en présence d'un *indice*, d'une réponse suffisante en somme pour expliquer avec certitude l'*imprégnation* que subit l'organisme au cours d'une maladie ou longtemps après guérison.

En conséquence, cette imprégnation, ou ce pouvoir, ou cet indice, traduisent le fait que l'infection initiale comporte nécessairement la présence d'un corps étranger à l'espèce (1), au sein des tissus. D'où la conclusion que les anticorps seuls, enserrant dans leur cadre l'état hygide et toute la Pathologie.

Enfin l'ALEXINE, elle, est caractéristique de tous les sérums (in vitro) prémunis ou pas contre telle ou telle infection.

(1) Mais il est impossible d'admettre que tous les antigènes ont leurs anticorps correspondants.

b) *Epreuves chimiques et physico-chimiques du sérum.*

A part les données *micro-chimiques*, il existe aussi des données *chimiques* et des données *physico-chimiques* du sérum, quelles que soient les réactions de défense auxquelles on s'adresse. Nous allons donc, ici, passer très rapidement sous revue les méthodes qu'on met en œuvre pour établir et préciser les deux dernières.

I. — DONNÉES CHIMIQUES SUR LES CONSTITUANTS
DU SÉRUM

Le sérum n'est pas le plasma sanguin : c'est une sorte d'extrait au second degré. Le plasma incoagulable (par des anticoagulants) est à son tour une sorte d'extrait analogue. C'est donc pour des raisons pratiques qu'on s'adresse provisoirement au SÉRUM : par simple souci de commodité. Reste à savoir ce qu'il est, ce sérum. C'est alors que le chimiste intervient pour nous donner une représentation de ses constituants (protéiques) par l'isolement de certains. Le constituant principal, celui d'ailleurs qu'on a isolé en premier, est la SÉRINE, ou sérum-albumine (1). Mais la sérine est accompagnée par d'autres éléments qu'on a groupés sous le titre de GLOBULINES.

Notons que toutes les difficultés proviennent de l'isolement et de la distinction de ces dernières, car suivant les méthodes de précipitations (par insolubilisation) on obtient autant de produits assez dissemblables et par conséquent assez conventionnels.

(1) Denis, 1859, Mémoire sur le sang.

Trois grands groupes de techniques nous donnent des renseignements indispensables en ce qui concerne l'isolement des « *globulines* » ; les voici : (1).

1° *Technique des sels neutres ou sursaturation* (la plus anciennement connue).

Précipitation de la *sérum-globuline* par le SO_4Mg d'Hammarstein. La *sérum-albumine* est précipitée à son tour par SO_4Am^2 saturé. Mais par demi-saturation avec le SO_4Am^2 , on arrive à obtenir un fractionnement du 1^{er} constituant, c'est-à-dire une sorte d'échelle qui se traduit par : Euglobuline, Pseudo-globuline I, Pseudo-globuline II. Différents auteurs, enfin, trouvent des fractions de précipitation parallèles à l'euglobuline, et chacune des deux pseudo-globulines. Ce qu'il faut retenir surtout, c'est que dans les sérums pathologiques (des hypertendus) la distinction se fait mal, témoignant de modifications de la nature des protéines sériques. Il semble aussi que les molécules salines apportent elles-mêmes des perturbations dans les molécules protéiques.

2° *Technique à l'eau distillée, ou dessalure.*

On précipite les globulines par l'eau distillée, c'est-à-dire par un défaut de sels neutres.

Ces deux techniques (1 et 2) sont dites techniques de massivité, et d'autre part elles nous font déceler une bande de floculation.

(1) Nous nous baserons au cours de notre exposé sur l'excellent travail de M. le Professeur F. VLÈS.

3° Méthode à l'Acétone, de Piettre.

Précipitation des protides totaux par l'acétone à basse température pour commencer. Suit une série de manœuvres chimiques jusqu'à ce que le précipité terminal, repris par l'eau distillée, puisse dissoudre la sérum-albumine (le stock de globulines ayant été éliminé par ce procédé) et isole une fraction musilagineuse : la *myxoprotéine* qui est insoluble, mais précipitable par la résorcine. D'après Piettre, la myxoprotéine serait la protéine basale, d'où dériveraient les deux autres protéines : globuline et sérine. Mais il existe des complexes variables, en particulier pathologiques lipidoprotéiques, entre la globuline et la myxoprotéine d'une part, et les lipides d'autre part.

4° Méthode de dialyse par appauvrissement salin (ou séparation du type immunologique de Doladilhe).

Doladilhe, en 1937, reprenant l'étude du fractionnement globulinique déminéralise tout d'abord le sérum par dialyse, amène le dialysat à un point optimum (de précipitation) et centrifuge : il constate qu'en l'absence des électrolytes « non liés » aux protides, l'euglobuline précipite. Par un procédé de dialyse électrique ces électrolytes liés sont éliminés à leur tour, mais en ramenant au même Ph (par l'ammoniaque) la Pseudoglobuline précipite.

« Or, l'un et l'autre des culots de centrifugation
« (et ceci est important) mis en contact sans agitation avec une solution de NaCl, laissent diffuser et

« dissoudre une partie de leur substance, tandis qu'il
« reste un résidu insoluble. La partie soluble et diffu-
« sible est l' « *hémoglobine* », le culot peu diffusible
« est la « *protéine visqueuse* ».

Dans ces conditions, ce qui fait l'intérêt de cette méthode, c'est la mise en valeur des relations qui existent entre la *Protéine visqueuse* et l'*Alexine du sérum*, c'est-à-dire de toute une série de propriétés du type immunologique paraissant liées à cette protéine : or, nous apprenons, ainsi que nous l'affirme le Professeur F. Vlès, que « l'addition de protéine
« visqueuse à un sérum augmente son *pouvoir alexi-*
« *que*, le fait agir sur des hématies sensibilisées, réac-
« tive un sérum chauffé, perd ses propriétés par le
« chauffage ».

Et il ajoute :

« Enfin, les propriétés de choc d'un sérum anaphy-
« lactique paraissent localisées dans la protéine vis-
« queuse de celui-ci. Nul doute que l'étude de cette
« fraction particulière n'apporte des renseignements
« nouveaux sur beaucoup de problèmes immunolo-
« giques ».

II. — DONNÉES PSYSCO-CHIMIQUES SUR LE SÉRUM ET CONCLUSIONS

Des méthodes physico-chimiques de date récente et ayant des rapports importants avec l'IMMUNOLOGIE, ont fait attirer l'attention des savants. La preuve de leur intérêt nous est fournie par les considérations de M. le Professeur F. Vlès, à qui nous empruntons ses conclusions :

« Il y a des inter-remaniements autour de consti-
« tuants de base, fragiles et réversiblement disloca-
« bles dans les conditions biologiques naturelles. Cet
« aspect de labilité extrême du sérum est bien fait
« pour cadrer avec la sensibilité des réponses que
« celui-ci donne dans toutes sortes de mécanismes
« disparates. Sans aller jusqu'à la constitution sché-
« matique d'une seule *molécule du sérum* géante
« (qui est peut-être réalisée dans certains cas), il
« faut *aujourd'hui* considérer que le sérum est formé
« par un certain nombre de « *séromolécules diffé-*
« *rentes* », réalisant un équilibre statique, à l'inté-
« rieur desquelles peuvent se trouver inclus tels ou
« tels des éléments isolés par les chimistes ; ces molé-
« cules complexes sont susceptibles d'une existence
« propre, extemporanée, actuelle, sous une forme
« déterminée qui correspond à tel ou tel état *humoral*
« de l'organisme. La définition dans l'individu vivant
« de ces molécules actuelles, intercombinées ou indé-
« pendantes, est le problème fondamental de la
« physico-chimie pathologique de demain. C'est lui
« qui nous donnera la clé de ce perpétuel travail si
« considérable qu'effectue l'organisme pour se main-
« tenir en équilibre, au milieu des vicissitudes diver-
« ses *que lui créent les apports d'antigènes étrangers*
« *et les offensives des virus envahisseurs*. Mais on
« n'arrivera à une connaissance précise de ces don-
« nées que le jour où l'on possédera une technique
« permettant d'analyser cet état actuel, dans l'artère
« ou dans la veine, sans essayer d'en sortir les

« constituants, sans tenter de les séparer, et en respectant des conditions qui serrent aussi étroitement que possible les circonstances biologiques réalisées autour des éléments qu'on veut étudier ».

d) Immunité cellulaire

§ 1. — *Réactions leucocytaires et variations de la formule normale leucocytaire.*

a) Réactions leucocytaires.

C'est en faisant passer sous le microscope les différents champs observables qu'on note :

1). Les POLYNUCLÉAIRES

(neutrophiles, éosinophiles et les basophiles).

2). Les MONONUCLÉAIRES

à protoplasme lisse et non granuleux, c'est-à-dire les lymphocytes, les moyens mono, et les grands mono.

3). Enfin, les MYÉLOCYTES ou mononucléaires à protoplasme granuleux

(neutrophiles, éosinophiles et les basophiles).

b) Variations de la formule leucocytaire normale (1).

La formule leucocytaire normale subit des variations qu'il faut connaître :

(1) Achard et Loeper avaient précisé la formule leucocytaire des infections et des intoxications en 1902 et 1903, dans 2 articles parus dans la Presse Médicale.

1° Suivant l'âge (dans la 1^{re} enfance beaucoup plus de lymphocytes, 25 à 35 %).

2° Suivant l'état digestif (l'augmentation porte sur les polynucléaires neutrophiles).

3° Dans les infections (Polynucléose).

4° A la suite d'injection d'organes, de nucléonate de soude, de morphine et d'essence de térébenthine (Polynucléose).

5° Enfin, à la convalescence (une phase de mononucléose relative fait suite à la polynucléose).

Quoiqu'il en soit, la constatation, au cours des 3^e et 4^e semaines, d'une hyperleucocytose avec lymphocytose ou mononucléose présente un très grand intérêt pour confirmer un diagnostic qui est resté jusque là hésitant (diagnostic rétrospectif).

6° En dehors de ces réactions leucocytaires typiques qu'il faut connaître, la polynucléose est constatable aussi au moment des remaniements physiologiques des formes embryonnaires, et la résorption ou la disparition des tissus larvaires et d'organes s'effectue par son entremise.

§ 2. — *Phagocytose.*

Les organismes monocellulaires (protozoaires) ne connaissent pas d'autre mode apparent de nutrition.

Chez les métazoaires, la proie des phagocytes s'exerce sur les cellules frappées de sénescence, les globules rouges, le tissu nerveux altéré, le tissu musculaire, etc...

I. — ORGANES DOUÉS DE PROPRIÉTÉS PHAGOCYTAIRES

Les organes doués de propriétés phagocytaires réelles sont les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, la rate et enfin le foie.

II. — MÉCANISME DE LA PHAGOCYTOSE

Mise en jeu de propriétés diverses, telles que : 1° *sensibilité* (c'est-à-dire phénomènes de tactisme — chimiotropisme principalement — ou influence exercée par la concentration des produits solubles, microbiens ; 2° *mobilité* (faculté d'englobement de corpuscules à phagocyter) ; 3° *faculté de digestion*, intracellulaire (action des ferments leucocytaires) ; 4° Parfois *phénomènes d'autolyse*.

Mais un germe phagocyté, s'il perd sa vitalité, peut à l'occasion être le point de départ d'une nouvelle poussée infectieuse s'il résiste (lèpre, tuberculose, etc.)

§ 3. — *Pouvoir tryptique et pouvoir empêchant* (du sérum sanguin).

En injectant à l'animal de la trypsine on voit augmenter le pouvoir antitryptique (empêchant) du sérum.

Ainsi l'organisme normal se défend contre sa propre digestion en augmentant le « *pouvoir antitryptique* » de ses humeurs, a dit Ambard. Physiologiquement il augmente 8 à 10 heures après les repas, car en ce moment le suc pancréatique est sécrété en abondance, activé par l'entérokinase de l'intestin. Mais à l'état pathologique on constate certaines variations de ce pouvoir :

I. — AUGMENTATION DU POUVOIR ANTI-TRYPTIQUE

1° En concordance avec une *polynucléose, liée à une infection*. En ce cas, c'est la destruction massive des leucocytes qui est responsable de ce pouvoir, puisqu'ils contiennent des ferments qui doivent être détruits.

2° Dans tous les cas de *destruction cellulaire*, indépendamment de toute leucocytose (cas de cancer par exemple).

3° Dans les *maladies du tube digestif*, à cause de l'insuffisance des muqueuses. En ce cas, celles-ci n'opposent plus une barrière, propre à la résorption des ferments digestifs.

II. — DIMINUTION DU POUVOIR ANTI-TRYPTIQUE

Cela se rencontre dans le DIABÈTE. On pense que la sclérose pancréatique y contribue.

§ 4. — *Ferments ou anticorps non spécifiques de Jobling et Petersen.*

On s'est occupé finalement à déterminer les ferments contenus dans les leucocytes. On en connaît de 3 sortes, savoir :

a) LES PROTÉASES.

Absolument analogues à la trypsine, elles rentrent dans ce que Jobling et Petersen ont appelé les *anticorps normaux non spécifiques de l'organisme*. Elles peuvent donc être rangées parmi nos moyens de défense contre l'infection, d'une certaine manière,

car, en somme, elles se trouvent plus particulièrement dans les régions infectées, toutes les fois que les polynucléaires sont en cause.

Enfin, une détermination d'importance à leur sujet : les protéases, ferments protéolytiques par excellence, ou ferments dits vitaux, appartiennent à la série MYÉLOIDE.

b) LES LIPASES.

Ferments de la série LYMPHOIDE, les plus anciennement connus, par opposition aux précédents. C'est ainsi que les *matières grasses (lipides) peuvent être digérées*, au *niveau des ganglions* mésentériques par exemple, ou ailleurs. A noter que, même en injectant sous la peau une substance huileuse, on constate un afflux de mononucléaires et de lymphocytes (huilomes). La fonction qui est dévolue aux lipases est la saponification. Cette action est également mise en évidence *dans le sérum*, ainsi que dans le pus des *abcès froids*.

c) LES OXYDASES.

Nous terminons l'étude des problèmes généraux se rapportant à l'immunité par les oxydases. Celles-ci comprennent toute une série de ferments capables, ainsi que leur nom l'indique, d'oxyder des substances organiques, tout aussi bien chez les animaux que chez les plantes.

Pratiquement, pour les déceler chez l'homme on a recours à la teinture de gaiac, en présence d' H_2O_2 : c'est la réaction bleue, de Meyer.

Mais que se passe-t-il dans l'organisme humain en réalité ? Il semble que les oxydases empruntent l'oxygène aux glucides (glucose), et les phosphates joueraient un rôle de catalyseur, c'est-à-dire d'accélération. C'est ainsi qu'on connaît depuis longtemps leur action favorable dans *les infections*. Le principe de l'oxydation, établi par Belin, consiste donc à dire que les oxydases, dédoublant d'abord les poisons microbiens (ou toxalbumines), sont ensuite neutralisées par elles-mêmes. Mais le plus curieux, sinon le plus important phénomène à signaler, est celui concernant l'ANAPHYLAXIE expérimentale : toute injection déchainante semble provoquer une mise en liberté de toxines qui seraient insuffisamment oxydées. De là à conclure qu'on peut ranger tous les états de maladie dans le groupe des états anaphylactiques, il n'y a qu'un pas, s'il fallait tôt ou tard le franchir.

En biologie animale, les Oxydases et les Péroxydases sont généralement décelées dans :

les leucocytes ; la fibrine ; les granulations du système nerveux ; les ganglions ; la moelle osseuse ; et le tissu testiculaire.

En définitive, nous retiendrons :

a) Que l'IMMUNITÉ NATURELLE serait fonction de l'équilibre établi entre les réactions de dédoublement des toxines circulantes et les réactions d'oxydation ;

b) Que l'IMMUNITÉ ACQUISE (par vaccination ou sérothérapie) résulterait de la *neutralisation* des toxines dédoublées.

B. — CONSEQUENCES PRATIQUES SUR L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LE VIRUS AMARIL

A. — HISTORIQUE

L'immunité dans la Fièvre Jaune, comme dans toutes les infections à ultra-virus, ne s'acquiert :

1° que par la maladie ;

2° ou par la vaccination au moyen du virus amaril *vivant*.

Avant l'ère expérimentale, de l'immunité on avait reconnu que le *degré d'immunité* est corrélatif de la gravité de l'infection.

L'immunité *relative* manifeste son action toute la vie, bien qu'elle ne puisse pas toujours empêcher la récurrence.

Dans les pays d'endémicité, l'immunité est due aux formes légères de la maladie, observée le plus souvent chez les enfants et même parfois chez les adultes. Chez les noirs, les atteintes antérieures généralement bénignes, passent ordinairement inaperçues.

La première réalisation expérimentale de l'immunité fut faite par Carlos Finlay (1884). « Les résultats

« obtenus, écrivait-il, vous autorisent à considérer
« les inoculations de la Fièvre Jaune par une ou
« deux piqûres de moustiques, comme moyen plau-
« sible de conférer, sans aucun péril, l'immunité
« contre les formes graves de la maladie et aussi
« à préserver ceux qui s'exposent à l'infection dans
« les foyers endémiques ».

Dans le but de conférer l'immunité à des sujets sains, Mouchoux, Salimbeni et Simon (1903), cherchèrent de leur côté à atténuer la virulence du germe amaril contenu dans le sang des malades. Ainsi, par inoculation du sang défibriné, conservé à l'abri de l'air pendant 5 jours, ils étaient capables de donner la Fièvre Jaune, mais sous une forme bénigne.

Toutes ces méthodes, pourtant, n'étaient pas pratiques et il était difficile, sans animaux réceptifs, de permettre une application de protection sur une vaste échelle.

Aussi, la découverte de la réceptivité du *Macaccus rhésus* et de la souris blanche nous a-t-elle donné la possibilité de conclure sur des notions précises. Bien que l'immunité *tissulaire* doit exister, nous ne connaissons jusqu'à présent que l'immunité *humorale* se traduisant par la présence d'anticorps virulicides dans le sérum (fixant le complément) et de précipitines.

B. — IMMUNITÉ ACTIVE

§ 1. — IMMUNITÉ CONFÉRÉE A L'HOMME.

1°) *Par la maladie spontanée.*

L'immunité conférée par la Fièvre Jaune peut persister toute la vie.

Sawyer (1931), fait observer que, si dans certains cas la quantité des anticorps diminue, il ne s'ensuit pas que de telles personnes soient susceptibles de se réinfecter. Ces constatations démontrent aussi l'identité de la Fièvre Jaune américaine et africaine.

2°) *Par la maladie accidentellement contractée.*

Les anticorps fixant le complément font, d'après les observations de Hudson (1931), leur apparition beaucoup plus tardivement que dans les cas de maladie spontanée.

§ 2. — IMMUNITÉ CONFÉRÉE AU MACACCUS RHÉSUS.

1°) *Par le virus pantrope de l'homme.*

Tous les singes ne s'infectent pas également. Alors que certains font des infections *inapparentes*, d'autres ne présentent que des infections *très légères*, mais à la suite desquelles ils sont immunisés.

2°) *Par le virus viscérotrope de singe.*

Immunité obtenue en inoculant dans le péritoine de très faibles doses de sérum virulent de singe. Chez quelques singes, l'infection peut être *inapparente* et une immunité solide est consécutive à celle-ci. Chez les singes guéris il n'y a pas de virus résiduel, comme on l'avait supposé.

3°) *Par le virus neurotrope de la souris blanche.*

Les singes inoculés par voie intra-péritonéale, avec du cerveau virulent de souris (Sellards, 1931), paraissent contracter une infection *inapparente*. Même en

cherchant à renforcer cette immunité, on n'amène aucun changement dans la quantité des anticorps virulicides. Lloyd et Mahaffy (1934), Theiler et Hughes (1935), concluent, d'après leurs expériences, que la perte du pouvoir virulent du sérum des animaux infectés coïncide avec l'apparition de quantités appréciables d'anticorps virulicides.

4°) *Par le virus neurotrope de cobaye.*

Maurice Mathis (1934), obtient aussi l'immunisation du *Macacus rhesus* par l'inoculation dans le péritoine et sous la peau d'une dose de suspension à 5 % de cerveau virulent de cobaye.

§ 3. — IMMUNITÉ CONFÉRÉE A LA SOURIS BLANCHE.

L'immunité *active* de la souris blanche vis-à-vis du virus neurotrope a été entreprise par Sellards (1935). Les résultats, bien qu'irréguliers, semblent produire une immunité partielle.

C. — IMMUNITÉ PASSIVE (par le sérum de convalescent)

§ 1. — IMMUNITÉ CONFÉRÉE A L'HOMME.

Le sérum de *Convalescent* de Fièvre Jaune injecté à la période d'incubation, paraît prévenir complètement la maladie, mais il y a des sujets qui ne fournissent que des sérums peu protecteurs (Marchoux, Salimbeni et Simond, 1906).

§ 2. — IMMUNITÉ CONFÉRÉE AU MACACUS RHÉBUS.

Le sérum d'individus ayant eu une atteinte antérieure de Fièvre Jaune, protège l'animal contre une dose mortelle de virus (Stokes, Bauer et Hudson, 1928).

Mais de petites quantités de sérum de convalescents protègent les singes contre l'infection amarile (Theiler et Sellards, 1929).

Enfin, l'immunité passive conférée à l'animal par un immun-sérum de l'espèce homologue, est de plus longue durée que celle enregistrée par un sérum d'une autre espèce.

Deux constatations à tirer de toutes ces expériences :

- a) Le sérum immunise passivement les animaux ;
- b) Le sérum mis en contact avec le virus a la propriété de le neutraliser ; ce qui a permis de penser qu'un diagnostic rétrospectif était possible sur l'état endémique de certaines régions.

D. — DÉTERMINATION DES ZONES D'ENDÉMICITÉ ET TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE

1°) *Détermination des zones d'endémicité.*

Les enquêtes pour la détermination des zones d'endémicité se multiplièrent surtout dès qu'on put se servir de la souris comme animal d'expérience (Durieux 1932, Stéfanopoulo 1933, Soper et de Antrade 1934, Mahafy 1934, Sawyer et Whitmann 1936, Soper 1936).

Mais parmi ces *épreuves de neutralisation*, quelques résultats positifs très rares ont été obtenus avec le sérum de sujets n'ayant certainement pas eu la Fièvre Jaune. Sawyer conclut pourtant à la spécificité de la méthode sérologique (méthode intrapéritonéale de Sawyer).

2°) *Transmission héréditaire.*

Il est toujours d'usage d'affirmer que l'enfant est fréquemment pourvu d'une immunité dite silencieuse, à l'égard de la Fièvre Jaune, due à une infection inapparente.

Ce problème curieux paraissait obscur depuis longtemps, mais des travaux récents nous permettent aujourd'hui d'apporter quelques éclaircissements indispensables.

Différents aspects, en effet, conditionnent cette question. Nous pouvons ainsi nous trouver en présence :

— Soit d'une immunité *passive*, conférée par la mère à l'enfant ;

— Soit d'une immunité *active*, conférée insidieusement par la piqure d'un hôte intermédiaire, c'est-à-dire d'un insecte vecteur ;

— Ou bien encore des deux immunités précédentes à la fois.

Par conséquent, ce qui fait la rareté des formes graves de typhus amaril chez les indigènes en bas âge, c'est qu'ils sont généralement pourvus d'une immunité *conceptionnelle* — par infection préalable de la mère — immunité temporaire bien entendu, mais réelle.

Si donc une immunité active vient, par un heureux hasard, se greffer sur la précédente, il est certain que le sang de tels sujets contiendra des anticorps spécifiques (immunisines) beaucoup plus nombreux, mais variables en nombre, selon un pourcentage dif-

fèrent d'une localité à l'autre, voire d'un pays à un autre.

Le présent chapitre, dans notre travail d'ensemble, bien que succinctement conçu, nous a paru grandement désirable à connaître. Nous nous reportons *in fine* aux conclusions mêmes fournies par MM. G.-J. Stéfanopoulo et Nagano (1938).

En résumé, disent ces auteurs :

1° La notion de transmission par voie placentaire des anticorps anti-amarils de la mère au nouveau-né est réelle, non seulement pour l'homme et le singe, mais aussi pour les rongeurs (souris, cobaye, lapin).

2° L'immunité congénitale dure de 20 à 30 jours.

3° A la suite d'injection à la femelle normale (en particulier souris) de doses relativement élevées de sérum anti-amaril équin, les anticorps peuvent être transmis au nouveau-né par l'allaitement. Mais à l'heure actuelle on ne saurait dire si, chez les rongeurs, l'allaitement peut contribuer à renforcer ou à prolonger l'immunité passive conférée par voie transplacentaire.

Il serait utile d'apprendre à connaître dans l'avenir si le système réticulo-endothélial ne contribuerait pas, d'une certaine manière, à la consolidation de l'immunité aussi bien chez les individus vaccinés en général, que chez l'enfant en particulier.

C. — ARMEMENT PROPHYLACTIQUE OU DONNEES REQUISES POUR LA RECHERCHE DE L'IMMUNITE VACCINALE

I. — DONNÉES DU LABORATOIRE

1° *La déviation du complément.*

Cette méthode est loin d'avoir la valeur de l'épreuve de neutralisation, dit C. Mathis.

La recherche des anticorps de la Fièvre Jaune par la réaction de la fixation du complément, n'est d'ailleurs pas un procédé de diagnostic précoce ; mais ce procédé présente une certaine valeur pratique, puisqu'il permet de dépister assez souvent le danger dans des régions susceptibles de reprendre une activité accrue.

L'intensité de cette réaction se mesure en utilisant la méthode des doses croissantes, d'après la technique de Calmette et Massol. Pour Frobisher (1931), le meilleur antigène a paru être un extrait de foie débarrassé de sa graisse.

2° *La réactivation.*

On effectue la réactivation de la déviation du

complément après dosage de l'activité d'un sérum démuní de son alexine, au moyen du sérum frais de cobaye.

3° *Antigènes avirulents et préparations vaccinales.*

a) ANTIGÈNES AVIRULENTS.

Le *pouvoir antigénique* semble dépendre des Protides, substances colloïdales à grosses molécules que renferme un vaccin. Ainsi, toute simplification trop poussée de la molécule colloïdale est *susceptible* de détruire ce pouvoir. On est donc obligé d'avoir recours à des corps microbiens ou à des virus *privés de nocivité* pour toute vaccination,, bien qu'une vaccination implique aussi l'idée d'une infection provoquée, envers laquelle l'organisme serait en état de lutte.

Il existe plusieurs *méthodes d'atténuation* du facteur virulent, avant tout essai de vaccination sur l'organisme humain :

1° L'atténuation *naturelle*. Ex. : la vaccine ou vaccin dit antivariolique ;

2° L'atténuation *artificielle*, obtenue :

a) par l'Oxygène de l'air. Ex : le cocobacille du choléra des poules ;

b) par artifice de culture, au moyen d'antiseptiques, d'élévation de température, etc. Ex. : le charbon ;

c) par passages successifs sur milieux de cultures. Ex. : le B. C. G.

3° L'atténuation par *passages sur animaux*. Exem-

ple typique de l'obtention de l'avirulence à l'égard du bacille du *rouget de porc* ; à l'égard du *virus amaril*, etc...

b) PRÉPARATIONS VACCINALES.

Voici l'énumération des différentes préparations vaccinales connues :

1° *La dessiccation à l'air de tissus infectés par le virus* (Méthode *in vitro*). Ex. : La *rage*, par la méthode pasteurienne.

2° *La culture sur tissus vivants* (Méthode *in vivo*). Ex. : La *Fièvre Jaune*, grâce à l'inoculation *intracérébrale* sur la *souris blanche*.

3° *Les virus tués*, ou utilisation du pouvoir immunisant des microbes morts par des agents chimiques ou physiques, mais après sélection des souches, démembrement de germes, etc. Ex. : Virus antipesteux ; virus anticholérique ; virus antitypho-paratyphique, etc...

4° *Les toxines modifiées* (anatoxines de Ramond), ou toxines de valeur floculente, additionnées de formol et laissées à l'étuve pendant un mois.

5° *Les cryptotoxines de Vincent*, dont la valeur antigénique est imparfaitement connue, ou toxines modifiées par action des savons.

II. — DONNÉES DE LA CLINIQUE

1° *Vaccinations associées de Ramond.*

a) Soit addition au vaccin d'un véhicule irritant

pour le tissu cellulaire sous-cutané (talc, tapioca). (On constaterait une augmentation du taux de l'antitoxine chez les vaccinés) ;

b) Soit addition à une anatoxine d'un vaccin microbien.

2° *Vaccinations locales tissulaires.*

Mises en évidence par Besredka et surtout employées dans des cas d'hypersensibilité du sujet.

3° *Règles de la vaccination.*

a) *Opportunité ou indication.*

Les règles d'une vaccination restent variables, en raison de l'état réceptif ou de résistance du sujet. On prendra donc en considération ;

1° *L'âge.*

2° *Les milieux sociaux* ou autres. Ex. : Groupements scolaires, etc.

3° *Les cas suspects* accidentels.

4° *L'état d'endémicité et d'épidémicité.*

5° *La périodicité des maladies saisonnières.*

6° *Le territoire anatomique choisi* (fosse sous-épineuse, etc.).

b) *Inopportunité ou contre-indication.*

1° *Insuffisances diverses :*

Cardiaques ; rénaux et albuminuriques ; diabétiques ; sujets amoindris ou en état de dénutrition avancée.

2° *Etats morbides :*

— Maladies cutanées (eczémas, lupus, etc.).

— Infections (tuberculose ; typhoïde, etc.).

4° *Réactivité et revaccination.*

On entend par *réactivité*, l'*aptitude* que possède le sujet vacciné de produire rapidement l'antitoxine et l'immunisine spécifiques qui sont mises en circulation dans ses humeurs. Cette aptitude, une fois installée, peut être sollicitée par une nouvelle introduction d'antigènes (revaccination), en vue de consolider les résultats acquis ou de les renforcer, si besoin est. Mais la réactivité est très variable d'un individu à un autre. La loi prescrit la revaccination dans certains cas déterminés ou après délibération du Conseil d'Hygiène.

5° *Réactions cliniques.*

Les réactions vaccinales se manifestent chez 40 % environ des vaccinés.

a) *Réactions habituelles passagères :*

Elévation de la température ; douleurs au point d'inoculation, etc.

b) *Réactions cliniques vives.*

Des sujets à système sympathique instable peuvent présenter : une forte élévation de température, des frissons, des vomissements, de la diarrhée, de la tachycardie, etc.

c) *Réactions graves ou exceptionnelles.*

Véritable choc vaccinal (exceptionnel) chez des

sujets surmenés, amoindris ou hypotrophiques pouvant présenter : de la dyspnée, des lipothymies, de l'anurie, de l'hyperazopémie, etc.

6° *Technique des injections.*

L'immunité étant fonction de la *qualité du vaccin*, du *terrain* et des *réactions générales*, veiller :

- à l'intégrité des ampoules employées (gardées à l'abri de la lumière et de la chaleur) ;
- à la limite de l'utilisation dont la date est inscrite sur la boîte de vaccin choisi ;
- à l'homogénéisation du vaccin employé ;
- à la stérilisation de l'aiguille et de la seringue ;
- à la désinfection de la peau à l'iode ;
- à la désinfection des mains de l'opérateur ;
- à l'injection elle-même (en tissu cellulaire sous-cutané exclusivement).

7° *Vaccination antiamarile.*

G. Findlay et R. Mackensie (1936), ont démontré expérimentalement qu'avec un virus mort l'immunité contre la Fièvre Jaune ne pouvait être obtenue qu'avec des quantités énormes d'antigène. Pour obtenir une immunité active, il faut donc avoir recours au virus amaril vivant.

La découverte du *virus neurotrope de souris* et de ses propriétés immunisantes nous permit de réaliser une méthode de vaccination efficace et inoffensive.

8° *Les deux méthodes en usage.*

Deux méthodes utilisent actuellement le virus neurotrope de souris :

a) La méthode de *W. Sawyer, S. Kitchen et W. Lloyd*, avec les modifications apportées :

— par *G. Findlay*,

— et par *A. Pettit et G.-J. Stéfanopoulo*.

b) Et la méthode de *A. Sellards et J. Laigret*, sans addition d'un immum-sérum.

Par la suite, Laigret a préparé un vaccin desséché, mélangé à une poudre de phosphates, incorporé depuis au jaune d'œuf.

Actuellement, la vaccination ne comporte plus qu'une seule injection. En 1936, plusieurs milliers de personnes ont été vaccinées par ces méthodes. Dans la majorité des cas, l'immunité persiste au moins deux ans, durée suffisante pour protéger pendant un séjour colonial. Mais il est recommandé de pratiquer une revaccination au moment de chaque départ pour les régions endémiques.

CONCLUSIONS

L'infection amarile, sujet d'étude à controverses multiples pendant longtemps, nécessitait une mise au point, concernant surtout les considérations d'ensemble ou générales de la maladie jauneuse.

Nos connaissances acquises depuis une dizaine d'années, se répartissant sur ce domaine très complexe, nous a fait adopter l'exposé minutieux suivant, par rapport :

1° A la situation géographique du redoutable fléau amaril et l'importance de ses formes cliniques frustées ;

2° Aux propriétés pathogènes du virus, en corrélation avec l'expérimentation ;

3° A l'immunité conférée par le facteur infectieux.

Notre conviction profonde était que si la vaccinothérapie, ainsi que la sérothérapie, nous ont donné parfois des déceptions, elles nous ont donné aussi une grande consolation par leur succès indiscutable dans le traitement d'affections de nature très diffé-

rentes et parfois même très graves. Aussi avons-nous insisté non seulement sur les conséquences pratiques de l'immunité conférée par le virus amaril, mais encore sur l'immunité en général, telle que nous la concevons actuellement.

Vu : Le Doyen
TIFFENEAU.

Vu : Le Président
L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. — Progrès récents dans l'étude de la Fièvre Jaune et leur importance pratique, par G.-J. STÉFANOPOULO, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris. — Consulter : *C. R. du III^e Congrès de Méd. tropicale : Societas Neerlandica Medicinæ Tropicæ editit*, Amsterdam, 1938.
2. — Sur la transmission de l'immunité anti-marielle de la mère au nouveau-né, par G.-J. STÉFANOPOULO et Y. NAGANO. — *C. R. des séances de la Société de biologie*, séance du 28 mai 1938. Tome CXXVIII, page 334.
3. — Le traitement de la Fièvre Jaune, par le Docteur P. MOLLARET, Médecin des Hôpitaux de Paris, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris. — Librairie J.-B. Baillière et Fils, 1936.
4. — Les Vaccinations contre la Fièvre Jaune, par le Médecin Général Inspecteur BOYÉ. — *Extrait de l'Hygiène sociale*, n° 129, du 25 déc. 1934 (pages 2923-2927).
5. — A propos de l'état actuel des vaccinations contre la Fièvre Jaune, par H. CAMBESSEDES, Assistant et chargé de cours à la Faculté de Médecine de Paris.

— *Extrait de la Revue de Médecine et d'Hygiène tropicales* (novembre-décembre 1937).

6. — Immunisation contre la Fièvre Jaune au moyen du Virus neurotrope vivant et d'immun-sérum hétérologue, par M. G.-M. FINDLAY. (Présentation faite par M. PETTIT). — *Extrait du Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 22 janvier 1935 (Tome 113, n° 3).
7. — Résultats fournis par l'application du Test de séro-protection contre la Fièvre Jaune sur les indigènes de l'Afrique équatoriale française (juillet 1935-janvier 1936), par M. le Docteur G.-J. STÉFANOPOULO, Chargé de mission, Chef de Laboratoire de l'Institut Pasteur. — *Extr. des Annales de Médecine et de Pharmacie coloniales*, vol. XXXV, 1937, p. 74-87. Paris, Imprimerie Nationale, 1937.
8. — Essais de transmission par les stegomyies du virus amaril de culture en tissu embryonnaire, par E. ROUBAUD, G.-J. STÉFANOPOULO et G.-M. FINDLAY. — *Extr. du Bulletin de la Société de Pathol. Exotique*, Tome XXX, séance du 7 juillet 1937, n° 7. Paris, Masson et Cie, Editeur.
9. — Les Ultravirus des maladies humaines, par G. LÉVADITI et P. LÉPINE. (Lib. Maloine, 1938, 2 vol.).
10. — Les Ultravirus pathogènes et saprophytes, par P. HAUDUROY. (Masson et Cie, éd., 1934).
11. — A. THIROUX. — Le virus amaril, son origine, sa culture in vitro en tissus embryonnaires et l'emploi de ces cultures pour la vaccination de l'homme. — *Presse Médicale* du 22 septembre 1937, n° 76.

12. — Sérum anti-amaril, par le Docteur Auguste PETTIT, Professeur à l'Institut Pasteur de Paris, et le Docteur G.-J. STÉFANOPOULO, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur. — b) *Communication en français*. — Sonderdruck aus der festschrift Nocht 1937 Herausgegeben vom Institut für schiffs und tropenkrankheiten in Hamburg.
13. — Les Spirochétoses, par A. PETTIT et B. ERBER, P. MOLLARET, G. STÉFANOPOULO, Y. GOËZ, de l'Institut Pasteur de Paris. Imprimerie Eleftheroudakis, Athènes, 1936. — *Rapport communiqué au 3^e Congrès International de Pathol. comparée à Athènes (15-18 avril 1936)*.
14. — Problèmes Physiopathologiques d'Actualité : cf. des états physico-chimiques du sérum, par le Professeur F. VLÈS, de la Faculté de Médecine de Strasbourg. Chez Masson et Cie, éditeurs, 1939.
15. — Aide-Mémoire de Biologie générale et de biologie végétale, par P. CHOUARD, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Bordeaux. Chez Tournier et Constans, éditeurs, Paris, 1937.
16. — Précis de Pathologie expérimentale, par le Professeur Ch. RICHEL Fils. Chez Baillière et Fils, éditeurs, 1929.
17. — Introduction à l'étude de la Médecine, par le Professeur G.-H. ROGER. Chez Masson et Cie, éditeurs, 1918.

18. — LLOYD W., THEILER M. et RICCI V. — Modification of the virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues in vitro. — (*Re. Roy. Soc. Trop. Méd. et Hyg.*, 1936).
19. — Rapport sur l'Epidémiologie de la Fièvre Jaune (Nouveaux problèmes), par C. MATHIS, Ancien Directeur de l'Institut Pasteur de l'A. O. F. Cf : *Acta Cœventus Tertii de Tropicis Atque Malariae Morbis, Pars I.* — *Societas Neerlandica Medicinæ Tropicæ* (Amsterdam, 1938).
20. — *Presse Médicale*, mercredi 22 sept. 1937. — A. THIROUX : Le virus amaril, son origine, sa culture « in vitro » en tissus embryonnaires et l'emploi de ces cultures pour la vaccination de l'homme.
21. — *Presse Médicale*, 15 février 1939. — Vaccinations antiamariles (Section technique de l'Inspection générale du Service de Santé des Colonies).
-

PLAN OU TABLE DES MATIÈRES

Considérations Générales sur l'Infection Amarile

CHAPITRE I

Répartition géographique de la Fièvre Jaune et importance de la démarcation de ses formes cliniques..... 8

- A. — REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA F. J.
 - B. — IMPORTANCE DE LA DEMARCATION DES FORMES CLINIQUES DE LA F. J.
 - a) — LA PÉRIODE ENVAHISSANTE.
 - b) — LA PÉRIODE D'ÉTAT.
-

CHAPITRE II

Caractères biologiques et physico-chimiques du virus amaril..... 14

- A. — CARACTERES BIOLOGIQUES DE LA F. J.
 - a) — LES SOURCES ET LES SOUCHES DU VIRUS AMARIL.
 - b) — LA PATHOGÉNIE EXPÉRIMENTALE DU VIRUS AMARIL.
 - c) — CULTURES DU VIRUS AMARIL SUR TISSUS VIVANTS (cultures dites *in vitro*).
 - 1. — *Cultures d'Haagen et Theiler* (1932).
 - 2. — *Expérience d'Haagen* (1933).
 - 3. — *Expérience de Findlay* (1936).
 - 4. — *Cultures de Lloyd, Theiler et Ricci* (1936) (virus amaril, variété neurotrope).
 - 5. — *Vaccin dit de culture de Lloyd, Theiler et Ricci* (1936) (virus amaril, variété viscérotrope).

B. — CARACTERES PHYSICO-CHIMIQUES DU VIRUS AMARIL.

a) — FACTEURS FAVORISANT LE DÉVELOPPEMENT DU VIRUS AMARIL.

1. — *Dimensions du V. A. ou de l'activité virulente.*
2. — *Centrifugation, concentration, filtration et ultra-filtration.*
3. — *Purification et conservation du virus.*
4. — *Le Ph.*
5. — *Cultures positives.*
6. — *Habitat.*

b) — FACTEURS ENTRAVANT LE DÉVELOPPEMENT DU VIRUS AMARIL.

1. — *Influence de la pression atmosphérique et de la chaleur.*
2. — *Influence des agents chimiques.*
3. — *Cultures négatives.*
4. — *Sérums.*
 1. — *Sérum de convalescent.*
 2. — *Le sang total.*
 3. — *Le sérum de Pettit et Stéfanopoulo.*
5. — *Vaccins.*
 1. — *Période avant Max Theiler (1927-1930).*
 2. — *Période après M. Theiler (1930).*

Première modalité = virus murin et sérum-immun.
Deuxième modalité = vaccination avec le virus murin scul.
Troisième modalité = cultures *in vitro*.

CHAPITRE III

L'Immunité 36

A. — PRINCIPES GENERAUX SUR L'IMMUNITE.

- a) Principes fondamentaux.
- b) Pathologie comparée.
- c) Immunologie proprement dite.

1. — ÉPREUVES BIOLOGIQUES OU MICRO-CHIMIQUES.
 1. — *Vaccination et sérothérapie.*
 2. — *Anticorps ; antigène ; alexine.*

2. — ÉPREUVES CHIMIQUES ET PHYSICO-CHIMIQUES DU SÉRUM.

1. — *Données chimiques sur les constituants du sérum.*
(techniques d'isolement des globulines).
2. — *Données physico-chimiques sur le sérum et conclusions.*

d) **Immunité cellulaire.**

1. — *Réactions leucocytaires et variations de la formule normale leucocytaire.*
2. — *Phagocytose.*
 1. — Organes doués de propriétés phagocytaires.
 2. — Mécanisme de la phagocytose.
3. — *Pouvoir tryptique et pouvoir empêchant.*
 1. — Augmentation du pouvoir anti-tryptique.
 2. — Diminution du pouvoir anti-tryptique.
4. — *Ferments ou Anticorps non spécifiques.*
 1. — Protéases.
 2. — Lipases.
 3. — Oxydases.

B. — CONSEQUENCES PRATIQUES SUR L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LE VIRUS AMARIL.

a) — HISTORIQUE.

b) — IMMUNITÉ ACTIVE.

1. — *Immunité conférée à l'homme.*
 1. — Par la maladie spontanée.
 2. — Par la maladie accidentellement contractée.
2. — *Immunité conférée au Macacus Rhésus.*
 1. — Par le virus pantrope de l'homme.
 2. — Par le virus viscérotrope de singe.
 3. — Par le virus neurotrope de la souris blanche.
 4. — Par le virus neurotrope de cobaye.
3. — *Immunité conférée à la souris blanche.*

c) — IMMUNITÉ PASSIVE (par le sérum de convalescent).

1. — *Immunité conférée à l'homme.*
2. — *Immunité conférée au Macacus Rhésus.*

d) — DÉTERMINATION DES ZONES D'ENDÉMICITÉ ET TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE.

1. — *Détermination des zones d'endémicité.*
2. — *Transmission héréditaire.*

C. — ARMEMENT PROPHYLACTIQUE OU DONNÉES RE-
QUISES POUR LA RECHERCHE DE L'IMMUNITÉ VACCINALE.

a) — DONNÉES DU LABORATOIRE.

1. — *La déviation du complément.*
2. — *La réactivation.*
3. — *Antigènes avirulents et préparations vaccinales.*
 1. — *Antigènes avirulents.*
 2. — *Préparations vaccinales.*

b) — DONNÉES DE LA CLINIQUE.

1. — *Vaccinations associées de Ramond.*
2. — *Vaccinations locales tissulaires de Besredka.*
3. — *Règles de la vaccination.*
 1. — *Opportunité ou indication.*
 2. — *Inopportunité ou contre-indication.*
 1. — *Insuffisances diverses.*
 2. — *Etats morbides.*
4. — *Réactivité et revaccination.*
5. — *Réactions cliniques.*
 1. — *R. habituelles.*
 2. — *R. vives.*
 3. — *R. graves ou exceptionnelles.*
6. — *La technique des injections.*
7. — *Vaccination anti-marielle.*
8. — *Les deux méthodes en usage.*

Conclusions	66
Bibliographie	68

